

(51) Int. Cl. ⁷ 識別記号 F I
A61K 31/137 A61K 31/137
9/70 9/70
A61P 11/06 A61P 11/06

請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平9-515678	(73) 特許権者	999999999 日東電工株式会社 大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号
(86) (22) 出願日	平成 8 年 8 月 28 日 (1996. 8. 28)	(73) 特許権者	999999999 北陸製薬株式会社 福井県勝山市猪野口 37 号 1 - 1
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 6 / 0 2 4 2 2	(72) 発明者	中川 武明 大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日 東電工株式会社内
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 1 4 4 1 1	(72) 発明者	仲野 善久 大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日 東電工株式会社内
(87) 国際公開日	平成 9 年 4 月 24 日 (1997. 4. 24)	(74) 代理人	999999999 弁理士 高島 一
審査請求日	平成 11 年 2 月 8 日 (1999. 2. 8)	審査官	森井 隆信
(31) 優先権主張番号	特願平7-268465		
(32) 優先日	平成 7 年 10 月 17 日 (1995. 10. 17)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一側に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、10～30℃の温度域の一定温度で熟成することで再結晶させて平均粒径 2～20μm の範囲のツロブテロール微細結晶が均一分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

【請求項 2】ツロブテロール微細結晶の平均粒径が 5～20μm の範囲である請求の範囲第 1 項記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、皮膚面に貼付してツロブテロールを皮膚か

2

ら生体内へ持続的、連続的に投与するための経皮吸収型ツロブテロール製剤とその製造法に関し、詳しくは、皮膚面に貼付した場合に、ツロブテロールの有効血中濃度が長時間にわたって持続する経皮吸収型ツロブテロール製剤とその効率的な製造法に関する。

背景技術

ツロブテロールは交感神経のβ₂受容体を選択的に作用し、気管支平滑筋を弛緩させることから、気道狭窄を起こした患者の呼吸困難の軽減を目的として、慢性気管支炎、気管支喘息などの治療に広く使用されている。ツロブテロールを生体内に投与する方法としては、一般には錠剤、ドライシロップなどの経口投与およびエアゾールなどの吸入投与があるが、小児などに対する投与の困難性、急激な薬物の血中濃度の上昇に伴う心悸亢進・振戦等の副作用の発現、および薬効の持続性の欠如などの

問題がある。

そこで、本願出願人は、これらの問題を解決するために、ツロブテロールの貼付剤を既に提案している（特開平4-99720号公報など参照）。貼付剤においては、薬効が経皮的に投与されるので、小児などに対しても投与が容易であり、速やかに皮膚から吸収される。また、薬効持続性の付与および副作用発現の軽減を図ることができる。

ツロブテロールの貼付剤は、上記の利点を有するが、さらなる薬効の持続性が期待される。

発明の開示

本発明の課題は、ツロブテロールの薬効持続性により優れた経皮吸収型ツロブテロール製剤およびその効率的な製造法を提供することである。

ツロブテロールを持続的に経皮吸収させるためには、粘着剤中にツロブテロールの全てが完全に溶解するのではなく、結晶状態で含有されているものをも含むことがよい。しかしながらツロブテロールの結晶粒径と薬効持続性との関係については、いまだ十分に検討されていないのが実情である。

本発明者らは、この点に着目して鋭意検討を重ねた結果、ツロブテロールの再結晶粒子の粒径と薬効持続性との間に最適な範囲が存在することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は下記のとおりである。

①合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一側に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層を支持体に貼り合わせ、10～30℃の温度域の一定温度で熟成することで再結晶させて平均粒径2～20μmの範囲のツロブテロール微細結晶が均一分散されてなる粘着剤層を形成する経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

②ツロブテロール微細結晶の平均粒径が5～20μmの範囲である前記①記載の経皮吸収型ツロブテロール製剤の製造法。

図面の簡単な説明

図1は実験例1の結果を示すグラフである。

図2は実験例2の結果を示すグラフである。

発明の詳細な説明

本発明において粘着剤層は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを主成分として構成されるが、粘着力の調整などの目的で低分子量のポリマーや熱可塑性樹脂などが含有されていてもよい。

本発明に用いられる合成ゴムとしては、ポリイソブレン、ポリイソプレン、スチレン-ブタジエンブロックコポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー（SBS）、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー（SIS）やこれらの混合物が挙げられる。

粘着力調整の目的で添加される低分子量のポリマーとしては、ポリブテンやアクリル系粘着剤、エチレン/酢酸ビニル共重合体（EVA）などが挙げられる。粘着剤中に合成ゴムを主成分とする粘着剤とともに熱可塑性樹脂を含有させることによって、粘着剤中でツロブテロールが拡散移動する際に適度な拡散障害として作用し、持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるものである。したがって、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性により優れるようになり、投与回数（単位時間当たりの貼付回数）を減少できるので、皮膚刺激性が低減されるものである。このような熱可塑性樹脂としては、例えば常温にて結晶状態であり、軟化点が50～250℃、好ましくは50～150℃のものが使用され、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン・フェノール樹脂などの天然樹脂系や石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂などの合成樹脂系が挙げられる。これらの樹脂は、一種または二種以上を合成ゴム成分に対して50重量%以下、好ましくは5～40重量%の範囲で配合する。

本発明においては、従来の貼付剤のように、薬物の溶解用または放出用の担体（キャリアー）としての鉱油を粘着剤層に含有させることは好ましくない。その理由は、薬物と鉱油もしくは鉱油中の不純物成分との相互作用により製剤中の薬物の経時的な安定性の低下が懸念され、また、液状物質である鉱油を薬物用の担体として使用すると、粘着剤中からの薬物の放出が極めて速くなる恐れがあり、急激な血中濃度の上昇に伴う副作用が発現したり、貼付剤の利点である薬効の持続性が欠如するという問題を生じることがあるからである。

粘着剤層の厚さは、皮膚面への長時間の粘着に耐えられるように、20～100μm、好ましくは20～50μmとするのが望ましい。

本発明において上記粘着剤層中に含有されるツロブテロールは、薬理効果を発揮するための薬物であり、粘着剤層中に溶解したものと、結晶として存在するものがある。粘着剤層中に溶解しているツロブテロールの濃度は、経皮吸収速度に直接的に影響を与え、皮膚へ吸収されることにより減少する。使用する粘着剤に対する飽和溶解度を越える過剰なツロブテロールは、結晶として粘着剤中に分散されるので、粘着剤中に含有させ得るツロブテロールの量は、使用する粘着剤により適宜決定される。一方、結晶状態のツロブテロールは、貼付中に溶解することによって、皮膚に吸収されて減少した溶解しているツロブテロールを粘着剤中に供給し、補う機能を持つ。その結果、長時間にわたりツロブテロールの高い経皮吸収性が保持され、有効血中濃度が長時間維持される。

しかして、本発明においては特定平均粒径の微細結晶状のツロブテロールを使用しているため、より優れた薬

効の持続性が得られる。

本発明においては、ツロブテロールの結晶として、平均粒径 $2\sim 20\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\sim 20\mu\text{m}$ の微細結晶のものを含有する。

粒径 $2\mu\text{m}$ 未満のものは、製剤中に同量含有させた粒径の大きいものよりも総表面積が大きいので、粘着剤層への薬物溶解速度が上がり初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、十分に薬効が持続しない。

粒径 $20\mu\text{m}$ を越える場合は、一般的には $2\mu\text{m}$ 未満の逆になると考えられる。しかしこの場合、粒径が大きくなることにより粘着剤層の皮膚に接する側の表面に多数の結晶が露出し、結果として露出した薬物粒子が粘着剤中を拡散せずに貼付部位に存在する水分に溶解されて直接皮膚表面に放出されることにより初期放出上昇、それに伴う急激な血中濃度上昇による副作用の懸念があり、また十分な薬効の持続が期待できない。

本発明において、微細結晶の形状は粘着剤の種類、ツロブテロールの配合量などによって多様であり、粒状、球状、立方体状、板状、片状、柱状、棒状、針状、繊維状などとして存在する。当該結晶は凝集したものではなく、均一に分散した結晶であることが好ましい。

本発明において、微細結晶の粒子径測定は顕微鏡によるフェレー (Feret) 径が使用される。フェレー径は、既知の手法であり、例えば粉体工学便覧、第1～2頁、粉体工学会編、昭和61年日刊工業新聞社発行に記載されている。

本発明において、ツロブテロールの微細結晶は、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールを良溶媒中に溶解後、再結晶させて調製されたものである。

より具体的には次の通りである。即ち、上記粘着剤とツロブテロールとを良溶媒である一種または二種以上の液体に均一に溶解して、粘着剤液を得、これを製膜化する。これにより、上記粘着剤に対する飽和溶解度以上の含有薬物が上記粘着剤中に結晶として析出する。かくして生成した再結晶による微細結晶は再溶解可能なほぼ均一な大きさの微細結晶である。

良溶媒としては、ヘキサン、トルエン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの非極性溶媒が好ましい。

再結晶時の温度は、通常 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。再結晶温度が 10°C 未満の場合には、結晶粒子が $2\mu\text{m}$ 未満となり、また 30°C を越える場合には、結晶粒子が $20\mu\text{m}$ を越えることになる。

本発明にて粘着剤層が積層される支持体としては、その一方面にツロブテロールを含有する粘着剤層を形成、支持できるもので皮膚追従性を有するものであれば特に限定されないが、通常は実質的にツロブテロールに対して非移行性のものが用いられ、特に皮膚面に貼着した際に、著しい違和感を生じない程度に皮膚面の湾曲や動きに追従できる柔軟性を有するものが好ましい。具体的に

は、ポリエチレン系、ポリプロピレン系、ポリエステル系、ポリ酢酸ビニル系、エチレン/酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル系、ポリウレタン系などのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルム、またはこれらの積層フィルムなどを用いることができる。このような支持体の厚さは、通常 $5\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\sim 200\mu\text{m}$ の範囲である。また、これらの支持体は、粘着剤層との密着性、投着性を向上させるために、粘着剤層が積層される面にコロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理などを施すことが好ましい。

本発明の製剤は、例えば次のようにして得られる。即ち、合成ゴムを主成分とする粘着剤とツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この粘着剤溶液を剥離性フィルムの一方面に塗布乾燥して粘着剤層を形成後、粘着剤層と支持体とを貼り合わせ、 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ で再結晶させて平均粒径 $2\sim 20\mu\text{m}$ の範囲のツロブテロール微細結晶が均一に分散されてなる粘着剤層を形成することによって本発明の製剤は製造される。

剥離性フィルムとしては、紙やプラスチックフィルムなどが挙げられる。剥離性フィルムは、シリコーン樹脂やフッ素樹脂などの塗布によって剥離処理を施しておくことが好ましい。

本発明の経皮吸収型ツロブテロール製剤は、皮膚に貼付することによって投与される。投与は通常 $0.5\sim 2\text{mg/}$ 枚の製剤を1日1回貼付することによって行われる。

実施例

下記の実施例比較例において「部」とあるは、「重量部」を意味する。

30 実施例 1

高分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量990000、VISTANEX MML-80、エクソン化学社製) 28.5部、低分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量60000、HIMOL 6 H、日本石油化学社製) 43部、ポリブテン (粘度平均分子量1260、HV-300、日本石油化学社製) 8.5部、および脂環族系石油樹脂 (軟化点 100°C 、アルコンP-100、荒川化学社製) 20部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶液 (固形分濃度25%) を調製した。この溶液に粘着剤層中 (膏体層中) のツロブテロール含有率が10%になるようにツロブテロールを添加、混合して十分に攪拌した後、剥離性フィルム (即ち、離型ライナー) 上に乾燥後の厚さが $20\mu\text{m}$ となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム (厚さ $6\mu\text{m}$) とポリエステル不織布 ($20\text{g}\cdot\text{m}^{-2}$) の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、 25°C で7日間熟成 (エージング) することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径 $10\mu\text{m}$ のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

比較例 1

実施例 1 において、熟成を 5℃ で 7 日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 1 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

比較例 2

実施例 1 において、熟成を 40℃ で 7 日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 30 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 2

スチレン-イソプレネ-スチレンブロックコポリマー（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）33.3部、ポリブテン（HV-300）25部および脂環族系石油樹脂（軟化点 100℃、アルコン P-100）41.7部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25% の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10% になるようにツロブテロールを添加、混合して充分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 20 μm となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 6 μm）とポリエステル不織布（20g・m²）の積層フィルムのポリエステルフィルム側に粘着剤層を貼り合わせた後、10℃ で 7 日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 5 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 3

スチレン-ブタジエンブロックコポリマー（ソルブレ 411、旭化成社製）50部および脂環族系石油樹脂（軟化点 105℃、エスコレッツ 5300、エクソン化学社製）50部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25% の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 20% になるようにツロブテロールを添加、混合して充分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 40 μm となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12 μm）に粘着剤層を貼り合わせた後、30℃ で 7 日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 15 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実施例 4

イソプレングム（クラブレイン R-10、クラレ社製）60部および水添ロジン誘導体樹脂（軟化点 97℃、ペンタリン H、理化ハーキュレス社製）40部をトルエンに溶解して、固形分濃度 25% の溶液を調製した。この溶液に粘着剤層中（膏体層中）のツロブテロール含有率が 10% にな

るようにツロブテロールを添加、混合して充分に攪拌した後、剥離性フィルム（即ち、離型ライナー）上に乾燥後の厚さが 20 μm となるように塗布乾燥させ、粘着剤層を形成した。次に支持体としてのポリエステルフィルム（厚さ 12 μm）に粘着剤層を貼り合わせた後、25℃ で 7 日間熟成することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 10 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。なお、7 日間の熟成によってツロブテロール結晶の析出量が一定化し、該製剤よりのツロブテロール放出性がほぼ安定化する。

実施例 5

実施例 1 において、熟成を 30℃ で 7 日とすること以外は実施例 1 と同様に処理して経皮吸収型製剤を得た。得られた経皮吸収型製剤において、粘着剤層中には平均粒径約 20 μm のツロブテロール結晶が均一に分散し、存在していた。

実験例 1

（試験方法）

実施例及び比較例で得られた経皮吸収型製剤を用い日本薬局方の一般試験法における溶出試験法第 2 法にて製剤中からの薬剤放出性について検討を行った。操作条件は以下の通りである。

溶出試験器 : (富山産業株式会社 NTR-VS6)

サンプルサイズ: 10cm²

蒸留水 : 32℃、500ml

パドル回転数 : 50r. p. m.

吸光度測定 : 211nm (島津製作所 UV-160A)

（試験結果）

試験結果を、図 1 に示す。ツロブテロールの粒径が 2 μm 未満の製剤（比較例 1）及び 20 μm を越える製剤（比較例 2）は、初期から高い放出性を示し、実際に貼付した時に急激な血中濃度上昇による副作用発現が懸念された。

実験例 2

（試験方法）

実施例 1 及び比較例 1 で得られた経皮吸収型製剤を除毛したウサギ背部に適用し、適用後におけるツロブテロールの血中濃度の経時変化について検討を行った。試験方法の詳細は以下の通りである。

サンプルサイズ: 50cm²

貼付部位 : 除毛したウサギ背部

貼付時間 : 24時間

血中濃度測定法: ガスクロマトグラフ法（機種名、HP-5890）

（試験結果）

試験結果を図 2 に示す。

実施例 1 において初期から高い放出性を示した製剤（比較例 1）は、ウサギ血中濃度においても初期に急激な血中濃度の上昇が見られたのに対し、本発明の製剤

(実施例1)は、持続性のある良好な血中濃度推移を示した。

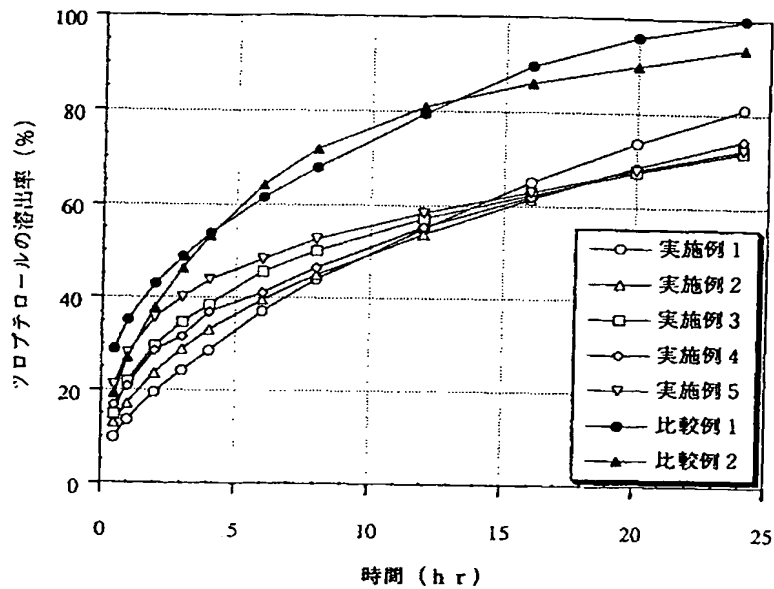
発明の効果

本発明の製剤においては、粘着剤層中の溶解ツロブテロールが経皮吸収されて減少して行くにつれて、再結晶による微細結晶状のツロブテロールが順次粘着剤層に再

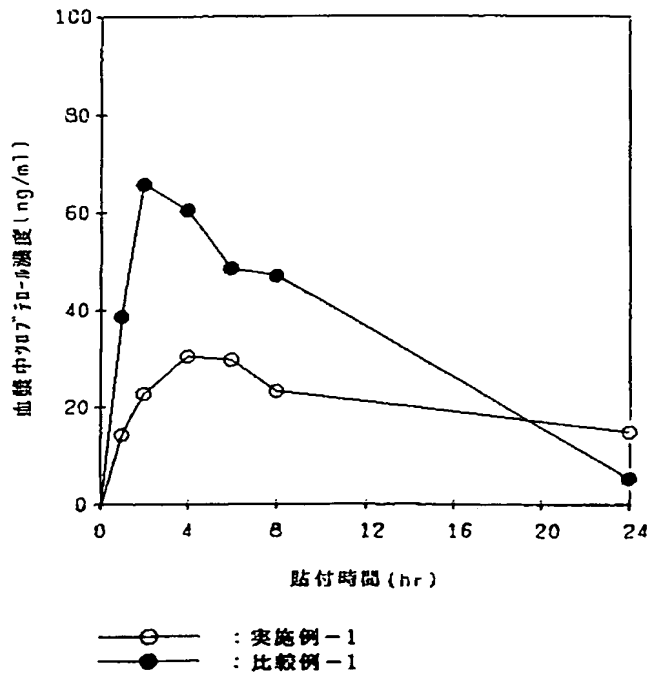
溶解して経皮吸収されて行くので、ツロブテロールの薬効の持続性に優れる。従って、製剤の貼付回数が減少し、また皮膚刺激が低減する。

本発明の製造法においては、上記の製剤が効率よく製造される。

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(72) 発明者 大塚 三郎
大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 日
東電工株式会社内

(56) 参考文献 カナダ国特許第 2146723 号 (1995)

(58) 調査した分野 (Int. Cl.⁷, D B 名)

A61K 31/137

A61K 9/70

A61P 11/06

C A (S T N)